Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau
(Direktor: Professor Dr. Karl Stolte.)

Die Beeinflussung der Tuberkulose durch Metallsalze und Vitamine - experimentelle Studie über eine Kombinationstherapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

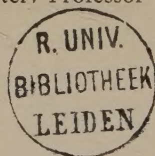
Vorgelegt von
Eva Maria Gierich
app. Aerztin

Breslau 1926

Gedruckt mit Genehmigung
der Hohem Medizinischen Fakultät
der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

---

1. Berichterstatter: Professor Dr. Leichtentritt
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Stolte



In der medizinischen Literatur der verschiedensten Zeiten tauchen wiederholt die Metallsalze als Heilmittel auf, und zwar wird ihr günstiger Einfluß besonders bei einem großen Teil der Infektionskrankheiten gerühmt. Es sind unter dem Begriff der Chemotherapie einmal alle die Mittel zusammengefaßt, deren therapeutische Wirkung man zuerst auf empirischem Wege erkannt hatte, die aber erst viel später ihre biologische Erklärung gefunden haben. Unter Chemotherapie im engeren Sinne ist zu verstehen: mit chemischen Mitteln deren baktericide Wirkung in vitro und im Tierversuch erwiesen ist, durch Einführung in den menschlichen Organismus außer einer Schädigung der Infektionserreger, bewußt eine Anregung zur Selbstimmunisierung zu geben. Dies ist die Chemotheraphie Ehrlichs. Die hervorragenden Erfolge, die sie bei der Lues zeitigte, bewirkten, daß man in ausgedehntestem Maße Versuche anstellte, sie sich auch bei der Behandlung der Tuberkulose nutzbar zu machen. Hier stand man aber vor einer besonders schweren Aufgabe: man sollte auf einen Bazillus einwirken, der durch einen Wachsmantel allen chemischen Einflüßen gegenüber stark geschützt ist; der Einfluß soll sich auf Bazillen erstrecken, die in gefäßarmen, zum Teil verkästen Gewebsteilen leben; er darf nicht zu intensiv sein, da durch den zu starken Untergang von Tuberkelbazillen lebensbedrohende Toxinwirkungen auftreten können. Es müssen die neuen Mittel die Bedingung erfüllen, daß ihre baktericide Eigenschaft wesentlich größer ist als ihre organotrope; das heißt, daß die therapeutische Dosis weit unterhalb der eventuell toxischen liegt. Dazu kommt, daß diese therapeutische Wirksamkeit im Tierexperiment erprobt werden muß, wo der Verlauf der Krankheit ein häufig ganz anders gearteter ist als beim Menschen. So sehen wir bei der experimentellen Kaninchen- und Meerschweinchentuberkulose die Tiere an einer akuten disseminierten Tuberkulose zugrunde gehen, wie wir sie vielleicht bei der kindlichen Miliartuberkulose finden, doch haben wir selten das Bild der eigentlichen Phthisis pulmonum. Ferner sprechen als erschwerende Momente bei der Beurteilung der Heilwirkung noch mit, daß einmal der Verlauf der menschlichen Tuberkulose ein individuell sehr verschiedener ist, daß lang anhaltende Remissionen sehr häufig sind; und andererseits, daß die allgemein hygienischen und diätetischen Maßnahmen auch den chemotherapeutisch-behandelten Fällen zugute kommen und den Erfolg der neuen Mittel verschleiern können.

Unter allen chemotherapeutischen Mitteln ist wohl das Kupfer das älteste. Bei den Persern und Indern ist es schon in den frühesten Zeiten in der Behandlung der Lungenkrankheiten benutzt worden;

es geriet dann als Therapeutikum bei inneren Krankheiten in Vergessenheit und erst am Ende des 19. Jahrhunderts wurden von Luton systematische Versuche über seine Wirkungen angestellt. Luton vermutete damals schon, daß der günstige Einfluß der Cu-Salze nicht auf einer Aetzwirkung beruhe, sondern auf einer spezifischen Beeinflussung des Krankheitsprozesses. Unabhängig von ihm stellte Finkler — gemeinsam mit Gräfin von Linden — die keimtötende Wirkung der Kupfersalze fest. Nach Finklers Tode baute von Linden die Versuche weiter aus. Sie verwendete bei ihren Versuchen Cu-chlorid und -sulfat, Dimethylglykokollkupfer, Cukaliumtartrat, Emulsionen von zimtsaurem und nukleinsaurem Cu-lezithin (Lekutyl), Lekutyllebertran, kieselsaures Cu, Kombinationen von Cusilikat und Methylenblau. Ihre Arbeiten sollen beweisen, daß der Turberkelbazillus mehr als andere Bakterien eine besondere Affinität zum Cu hat und daß umgekehrt dieses eine außerordentliche Giftigkeit für ihn besitzt; in den Kulturen ergab sich eine Abtötung bei 1:1 000 000 Cu-Gehalt. Ganz besonders empfindlich ist der Tuberkelbazillus gegen Cu-Verdünnungen, die einem eiweißhaltigem Nährboden beigegeben sind; hier genügen Verdünnungen von 1:500 000, um sie in ihrem Wachstum zu hemmen. „Der Einfluß des Cu auf den Tuberkelbazillus ist also besonders groß, wenn er das Metall in seinem Nährboden vorfindet, aus dem er es zugleich mit den Nährstoffen im Laufe seiner Entwicklung aufnimmt."

Gräfin v. Linden benutzte zu ihren Meerschweinchenversuchen hauptsächlich Lösungen von Cuchlorid, Dimethylglykokoll-Cu und Emulsionen von zimtsaurem Cu-Lecithin in Mengen von 3 bis 5 mg. pro dosi.

In allen Versuchsreihen, auch bei sub- und perkutaner Cu-Darreichung — zur perkutanen benutzte sie Cu-Salben — ergaben sich dieselben Resultate, wie sie Luton beim Menschen beschreibt: Hyperämie der äußeren und inneren Herde, Temperatursteigerung, langsame Entfieberung bei vorher fiebernden Fällen, Gewichtszunahme, Wohlbefinden, das sich durch Lebhaftigkeit, glänzendes Fell und Freßlust äußerte; die sonst schnell und tötlich verlaufende Impftuberkulose wurde zum Stillstand gebracht oder nahm einen mehr chronischen Verlauf, bei dem sich dann große Neigung zur Vernarbung zeigte. Am Kaninchen wurden Versuche mit einer Vorbehandlung von intravenösen Gaben von Cu-Lecithinemulsionen angestellt, die den Ausbruch der Tuberkulose verhinderten oder mindestens hinausschoben. Das Maß der Schutzwirkung war abhängig von der Menge des verabreichten Cu und von der Art der Verabreichung, nicht aber von dem Intervall zwischen Infekten und Behandlungsbeginn.

Eine Schutzwirkung zeigte sich noch, wenn die Vorbehandlung ein halbes Jahr vor der Infektion abgeschlossen war; das Hauptdepot des verabfolgten Cu ist die Leber; nach Versuchen englischer Forscher ist besonders die tuberkulöse Leber viel reicher an Kupfer als bei nicht tuberkulösen Tieren; dies wurde als Beweis einer besonderen Affinität des tuberkulösen Gewebes zum Kupfer angesehen.

In zwei Drittel aller Fälle war das erste Zeichen eines Erfolges die Abheilung der Impfabszesse, während dies bei den Kontrollen nur ausnahmsweise eintrat. Der Organbefund der Versuchstiere ergab eine geringere Zahl von Herden — als Beweis, daß die Bazillen durch das Cu in ihrer Vermehrung gehemmt waren —, bindegewebige Vernarbung, Bakterienarmut bezw. völliges Geschwundensein der Bakterien, während sich die verkästen Tuberkel der Kontrolltiere bei Weiterimpfung als nicht steril erwiesen, von Linden kommt also auf Grund ihrer Versuche zu dem Schluß: daß das Kupfer die Forderungen erfüllt, die Ehrlich von einem spezifischen Arzneimittel verlangt.

„1. daß es eine bakterizide Wirkung besitzt, die sich darin äußert, daß es einerseits die Erreger abtötet, andererseits ihre Vermehrung hemmt.
2. daß durch die Injektionen des Mittels offenbar im Körpergewebe Produkte frei werden, die als Antikörper zu bezeichnen sind.
3. daß vom Tuberkelbazillus Reizstoffe ausgehen, die eine Affinität zum Cu haben, von ihm gebunden werden, so daß es als Tuberkulose-Antitoxin wirken kann."

Die Versuchsergebnisse der Gräfin Linden bei der experimentellen Tiertuberkulose wurden von Sellei, Trocello und Gensaburo Koga bestätigt. Sellei hat die Ueberzeugung, daß die Cu-Verbindungen günstig auf den Krankheitsverlauf wirken und sogar zu vollkommener Heilung führen können; in demselben Sinne äußert sich auch Trocello. Er fand eine lebensverlängernde Wirkung und eine an Heilung grenzende Umwandlung der erkrankten Organe; in seinen Versuchen erwiesen sich die Drüsen der mit Cu behandelten Tiere bei Wiederimpfung als steril. Gensaburo Koga arbeitete anfangs mit Cuchlorid und kam zu wenig befriedigenden Ergebnissen; erst mit intravenöser Darreichung eines entgifteten Cyankupferpräparates — des Cyancuprols — wurden die Resultate überraschend günstig. Er erreichte bei 33% der Fälle einen Krankheitsstillstand. Pohl-Drasch kommt auf Grund eigener Versuche zu dem Schluß, daß mit dem Cu im allgemeinen gute, mitunter überraschend gute Erfolge zu erzielen sind; die intravenöse Verabreichung von Dimethylglykokoll-Cu hielt sie für die beste Cu-Behandlungsart. Weniger erfolgreich in ihren Versuchen waren Feldt, Steru, die Engländer Corper, Witt, Wells, Maeves und Jauer, die dem Cu jede spezifische Affinität zum tuberkulösen Gewebe absprechen; Kaiser, Schröder, Meyer, sahen nicht nur keine günstige Beeinflussung der tuberkulösen Tiere, sondern in vielen Fällen plötzlichen Exitus schon bei 5 mg. Cu, als dessen Grund sie toxische Schädigungen durch das Metall ansehen. Auch nach Eggers Versuchen ist die Cu-Behandlung keine spezifische Therapie; in gewissem Sinne können Cu-Salben oberflächliche Ulcerationen elektiv günstig beeinflussen, lassen aber jede Tiefenwirkung vermissen. Bei der Lungentuberkulose hat die Kupfertherapie nach seiner Meinung keine Aussicht auf Erfolg. Durchaus ablehnend verhält sich auch Klopstock. Er verwendete in drei Versuchsreihen das Elektro-

cuprol — ein kolloidales Cu-Präparat, und in einer vierten perkutane Behandlung mit Lecutylsalbe. Die Resultate bei der Behandlungsform waren völlig entmutigende. Die Cu-Tiere magerten frühzeitiger ab, zeigten sich interkurenten Infektionen gegenüber schutzlos; der pathologisch-anatomische Befund zeigte keinerlei Heilungstendenz der tuberkulösen Herde. Auf Grund dieser Ergebnisse brach er die Versuche mit Cu ab.

Die durch von Linden an tuberkulösen Meerschweinchen gewonnenen Behandlungsergebnisse wurden durch die systematischen Versuche von Meißen und Strauß für die Therapie der inneren und äußeren Tuberkulose des Menschen ausgebaut.

Bei der Behandlung der äußeren Tuberkulose mit Kupfersalben haben sich im allgemeinen günstige Resultate ergeben. Das fast ausschließlich benutzte Lecutyl soll die Eigenschaft besitzen, von den Lupusherden „förmlich eingesaugt" zu werden, so daß es auf das tuberkulöse Gewebe, wie auf die darin eingeschlossenen Tuberkelbazillen intensiv wirken kann; das gesunde Gewebe wird in keiner Weise angegriffen. Die Giftwirkung scheint somit vollkommen elektiv zu sein. Bedingung für die energische Wirkung ist die völlige Freiheit der Cusalben von Fett, da dieses schon in geringer Menge imstande ist, den Erfolg herabzusetzen. Diese Ansicht über das Wesen der Kupferwirkung bei der äußeren Tuberkulose wurde von Strauß, Sellei, Zaubitzer, Hansen, Blendberger durchaus bestätigt. Strauß erzielte eine weitere Beschleunigung der Kurerfolge bei Kombination mit Bestrahlung, die auch von Thedering und Sechtmann zugegeben wird. Der größere Teil der Kliniker aber: Menteberger, Schönfeld, Gauvein und Ellis, Fink, Wichmann, Lesser, Stern, Kaiser, Werther, bestreiten die spezifische Wirkung der Lecutylsalbe und sehen in ihr nur ein elektiv ätzendes Mittel, bei dem als besonders unangenehm noch die große Schmerzhaftigkeit empfunden wird.

Die innerliche Verabreichung von Cu bei Lungentuberkulose löste Reaktionen allgemeiner und lokaler Art aus, die als besondere Affinität des Kupfers zum tuberkulösen Gewebe gedeutet würden; nur bei fibrösen Phthisen mit ihrer schlechten Gefäßversorgung der Krankheitsherde blieben diese Reaktionen aus. Als besonders geeignet für die Behandlung werden die afebrilen chronischen oder subfebrilen Tuberkulosen angesprochen, während solche Fälle, die einen aktiveren Krankheitsverlauf zeigen, nicht in Betracht kommen. Als Erfolg der Behandlung werden Besserung des Allgemeinbefindens — Gewichtszunahme, subjektives Wohlbefinden — wie auch der lokalen Erkrankungen erwähnt: Verminderung des Auswurfs, Abnahme der Bazillen im Sputum, Verminderung oder Schwinden der Rasselgeräusche. Kontraindiziert ist die Cu-Behandlung in Fällen progredienter oder miliarer Tuberkulose, bei der zweifellos Schädigungen beobachtet wurden.

Die günstigen Erfolge der Cu-Therapie, von denen Meissen berichtet — bei 80% der Fälle war die Heilwirkung besser als bei der allgemeinen Heilstättenbehandlung — werden auch von Bodmer, Sorgo, Schlau, Marquardt, Gensaburo Koga betont, während Landolt

darauf hinweist, daß man zwar häufig gutes Allgemeinbefinden und erhebliche Gewichtszunahmen fand, die bessere Dauererfolge erhoffen ließen, daß aber nach längerer Beobachtungszeit dieser Unterschied sich verwischte. Pohl-Drasch fand in 76% der Fälle befriedigende Besserungen, in 13% klinische Heilung; sie ist der Ansicht, daß das Cu bei richtiger Verwendung ein wertvolles Hilfsmittel, wenn auch kein Tuberkuloseheilmittel ist.

Zahlreicher sind die Stimmen, die sich der Kupfertherapie gegenüber ablehnend verhalten: Eggers, Pekanowitsch, Pohl, Maeves und Jauer, Meyer, Kaiser, Scheibner, Foß, Torkler und Eichler, Schröder, Bucco. Sie haben keine befriedigenden, zum größten Teil nur negative Resultate zu verzeichnen.

In hohem Maße widersprechend sind somit die Meinungen über den Wert der Kupfertherapie — sowohl was die Laboratoriumsversuche anbetrifft, als auch die Versuche mit Cu-Salzen zur Heilung der inneren und äußeren Tuberkulose des Menschen. Gräfin von Linden selbst hat später ihre anfänglichen Behauptungen eingeschränkt. Sie hat auf Grund weiterer eigener Versuche zugegeben, daß die Wirkung der Cu-Behandlung abhängig ist einmal von der Virulenz und Menge der Tuberkelbazillen, von der Dauer der Erkrankung, wie auch andererseits von der verschiedenartigen Empfänglichkeit der Versuchstiere. Damit wird eingeräumt, daß die therapeutische Verwendung des Cu als spezifisches Arzneimittel gegen Tuberkulose seine Bedeutung verloren hat, wenngleich sein historischer Wert als erstes der systematisch erprobten Metallsalze bestehen bleibt.

Neben den Cu-Salzen wurde das Gold in der Behandlung der Infektionskrankheiten von altersher gebraucht. Erst am Ende des vorigen Jahrhunderts aber wurde damit begonnen, seine Wirkung in systematischer Weise zu prüfen, um es für die Therapie der Tuberkulose nutzbar zu machen. Diese Versuche gehen letzten Endes auf Robert Koch zurück, der schon 1890 die stark desinfizierende Wirkung des Goldes gegen Tuberkelbazillen betont. Nach ihm hemmen Cyangoldverbindungen in vitro das Wachstum der Tuberkelbazillen bereits in Verdünnungen von 1:2 000 000. Allerdings ließ sich im Tierversuch keine Bestätigung der Reagenzglasversuche erzielen. 1913 griffen Bruck und Glück die Versuche Kochs wieder auf; sie verwendeten ein Goldcyankalisalz, das aber wegen seiner hohen Organgiftigkeit nur äußerst vorsichtig dosiert werden durfte. Sie glaubten trotzdem — wenn auch eine Abtötung der Tuberkelbazillen im Organismus nicht zu erreichen war — wenigstens eine intensive Schädigung der Bazillen und somit eine therapeutische Wirkung zu erzielen. Sie berichten über gute Erfolge beim Lupus. Bettmann bestätigte diese Resultate allerdings in Kombination mit Tuberkulin; Junker verwandte Goldcyanverbindungen auch bei der Lungentuberkulose mit befriedigendem Erfolg. Andere Autoren aber — Menteberger und Schönfeld — sahen keinerlei Wirkungen. Hauck glaubt an eine direkte Affinität zum tuberkulösen Gewebe, schätzt die Giftwirkung auf das Blut aber so schwer ein, daß er eine therapeutische Verwendung bei der mensch-

lichen Tuberkulose für nicht empfehlenswert hält. — Spieß und Feldt beschäftigten sich eingehend mit der Goldtherapie der Tuberkulose. Sie stellten verschiedene Goldsalze her; von besonderer Bedeutung ist das Aurocanthan, eine Verbindung von Cantharidin mit Goldcyanid. Durch diese Vereinigung soll nach Feldt „die Organotropie des Goldcyans herabgesetzt und die Nosotropie gesteigert werden", da es sich nur halb so giftig als das Aurumcaliumcyanatum erwies. Nach Injektionen von Aurocanthan sahen Feldt und Spieß Herd- und Allgemeinreaktionen mit anschließender Besserung bei über 100 Fällen von Lungen-, Kehlkopf- und Hauttuberkulosen auftreten. Ihre Tierversuche wurden von Geinitz und Unger-Laißle, von de Witt und Shermann nachgeprüft; der Erfolg war vollkommen negativ: die Autoren konnten feststellen, daß bei den behandelten Tieren nicht nur keine Lebensverlängerung, sondern eine Lebensverkürzung eintrat. De Witt und Shermann haben in exakter Weise den Goldgehalt einzelner Organe — wie Leber, Lunge, Milz — geprüft, fanden in ihnen geradezu eine Goldspeicherung, die Goldkonzentrationen, die in vitro das Wachstum der Bazillen hemmen, waren in ihnen erheblich überschritten und trotzdem fanden sich Bazillen in diesen Organen in großen Mengen. Es zeigt sich hier wiederum, daß die Metalle in vitro auf die Bazillen ausgezeichnet einwirken können, während sie im Tierversuch vollständig versagen.

Bei der Behandlung der menschlichen Tuberkulose mit Aurocanthan konnten Geinitz und Unger-Laissle nur eine lokale Besserung bei Kehlkopftuberkulose feststellen, das Allgemeinbefinden und die Tuberkulose der Lungen ließen sich kaum in günstigem Sinne beeinflussen.

Ausgehend von der Ueberzeugung, daß die Cyangruppe in diesem Präparat als Protoplasmagift wirkt und als solches einen lähmenden Einfluß auf die Oxydationsvorgänge ausübt, die andererseits durch das Gold günstig beeinflußt werden sollen, war Feldt bemüht ein Mittel zu finden, das durch vollständige Ausschaltung der Cyangruppe eine weitere Herabminderung der Giftigkeit und eine Steigerung der spezifischen Wirkung des Goldes erwarten ließ. Das Produkt dieser Arbeiten ist das Krysolgan — das Natriumsalz einer komplexen 4 Amino — 2 Aurophenol — 1 Karbonsäure, die erste therapeutisch benutzte organische Goldverbindung. Kryolgan besitzt einen Goldgehalt von 50% und hemmt die Entwicklung des Tuberkelbazillus in einer Verdünnung von 1:1 000 000. Dieses Mittel stellt nach Feldt das „Erste chemische Spezifikum" gegen Tuberkulose dar. Ueber das Wesen seiner Wirkungsart gibt er keine endgültige Erklärung ab, betont aber, daß sie nicht auf Bakterizidie beruhe.

Vereinzelt fanden sich in der Literatur Publikationen, die sich mit der Wirkung des Krysolgans in vitro und im Tierversuch befassen. Gorke und Töppich erprobten es 1922 bei der experimentellen Kaninchentuberkulose in Verbindung mit Röntgentiefentherapie. Nur bei vier von 14 Tieren fanden sie eine deutliche Beeinflussung infolge der Krysolganbehandlung im Sinne einer mehr oder weniger starken Herdreaktion, während keinerlei Heilungs-

bestrebungen nachzuweisen waren; selbst bei den Tieren nicht, die noch längere Zeit nach Beendigung der Behandlung am Leben gelassen wurden. Die Kombination mit Strahlentherapie ergab gleichfalls keinen Unterschied im histologischen Bild des tuberkulösen Lungengewebes. Ausgedehnte Laboratoriums- und Tierversuche stellte 1924 Koizumi an. Er versuchte zunächst festzustellen, ob das Krysolgan hämolytische Wirkung besitzt, da er den gelegentlich in der Literatur erwähnten Ikterus im Verlauf der Behandlung als hämolytischen auffaßte. In vitro und im Tierversuch bestätigte sich diese Annahme nicht; es ergaben sich keine Anhaltspunkte für eine hämolytische Wirkung. Er stellte sich weiterhin zur Aufgabe, das Schicksal des Goldes im Organismus zu verfolgen, indem er versuchte, es histologisch nachzuweisen. Er konnte keine Depotstellen des injizierten Goldes nachweisen, obgleich seine Versuchstiere bis zu 300 g Krysolgan erhalten hatten. Bei seinen Tierversuchen — Kaninchen wie Meerschweinchen — fand er keinen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf, obwohl einzelne Tiere ganz enorme Mengen von Krysolgan — auf 1 g Lebendgewicht bis 0,75 g Krysolgan— bekommen hatten. Die Versuchstiere haben in der Mehrzahl der Fälle kürzere Zeit gelebt als die Kontrollen; auch die Ausbreitung der Tuberkulose war durchaus nicht geringer. Zuletzt prüfte er die bakterizide Kraft des Krysolgans in vitro. Er versetzte Kochsalzaufschwemmungen von Tuberkelbazillen mit Krysolganverdünnungen von 1:100 bis 1:1 000 000 000. Nach mehrstündigem Kontakt verarbeitete er diese Lösungen sowohl kulturell, wie im Tierversuch und fand, daß selbst eine 1prozentige Kryloganlösung nicht imstande war, die Tuberkelbazillen abzutöten. Im Tierversuch zeigten alle Meerschweinchen nach 18 (?) Tagen eine schwere Tuberkulose. Er kommt zu dem Schluß, daß die Goldsalze nicht imstande sind, den Verlauf der Tuberkulose zu beeinflussen; sie haben weder in vitro noch im Organismus eine spezifische Wirkung auf die Tuberkelbazillen. Die von Karl Joseph in den Höchster Farbwerken angestellten Tierversuche beim Meerschweinchen verliefen gleichfalls negativ. Schloßberger und Kolle fanden bei künstlich infizierten weißen Mäusen eine den Krankheitsverlauf verzögernde Wirkung bei Darreichung sehr kleiner Krysolgandosen. Da aber bei den Mäusen die Tuberkulose unter dem Bilde einer Sepsis verläuft, nicht aber in Form der menschlichen chronischen Tuberkulose, sind diese Versuche zwar von Interesse, aber nur von begrenzter Bedeutung.

Auffallend schnell gelangte das Krysolgan als Therapeutikum in die allgemeine ärztliche Praxis; bis jetzt sind wohl annähernd 120 Arbeiten über seine Erfolge, seine Wirkungen und Nebenwirkungen publiziert worden. Die hauptsächlichsten Krysolganerfahrungen bei der Tuberkulose des Menschen sind in beiliegender Tabelle *) zusammengestellt; es geht aus ihr hervor, daß sich die Autoren zum größten Teil für eine spezifische Wirkung des Mittels auf die Tuberkulose entscheiden.

---

*) S. Tabelle 1. Ist einer Arbeit Koilzumis entnommen und durch einige spätere Publikationen erweitert.

TABELLE 1

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Backmeister	Besonders Kehlkopftbc.	Allg. hyg. Diät, Röntgen u. Krysolgan	sehr gute	nicht angegeben
Bandelier und Roepke	50 Fälle Lungen- und Kehlkopftbc.	Krysolgan u. Heilstätten-behandlung	Spontanheilung der Lungentbc., mit Krys. rascher	nicht angegeben
Büllmann	33 Fälle	nur Krysolgan	—	12 % Exanthem, 1 mal Nephritis
Düll	32 Fälle Lungentbc.	Heilstättenbehandlung u. Krysolgan	16 Fälle gebessert, 3 davon wesentlich besser, 3 nicht gebessert	—
Finder	40 Fälle Labrynxtbc.	14 Fälle Heilstättenbehandlung + Krysolgan. 14 Fälle poliklin. nur Krvsolgan 12 Fälle Privat	Bei infiltrativen Prozessen gut; 6 wesentlich gebessert	—
Frankenthal	10 Fälle Tbc.	Höhensonne + Krys.	gute Erfolge	3 mal Dermatitiden
Frischbier	71 Fälle Kehlkopftbc.	Heilstätten + Krys.	26 gute 25 geringer, 21 kein Erfolg	—

TABELLE 1 (FORTSETZUNG)

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Geßti	39 Fälle Lungentbc.	Heilstätten + Krys.	gute Erfolge	—
Helms	18 Fälle: 15 Lungentbc. 1 Halsdrüsentbc. 1 Larynxtbc. 1 Keratitis	nur Krysolgan	Lungentbc.: 4 gebessert 7 unverändert 1 verschlechtert, d. andern gute Erfolge	4mal Darmerscheinung.
Heßberg	43 Fälle Augentbc.	Krysolgan ued Tuberkulin	günstige	Mattigkeit, Temperatur
Keutzer	Kehlkopftbc. Handgelenktbc.	Heilstätte + Krys.	günstige	bei richtiger Dosierung keine
Kohrs	3 Fälle Lupus vulg.	nur Krys.	günstige	Stamatitis, rheumatische Beschwerden
Kolbmann und Wiesner	180 Fälle Lungentbc., 125 davon genügend behandelt	Heilstätte u. Krys.	103 gute Erfolge; 41 wenig. 36 nicht gebessert	Allgemeinbeschwerden, 2 Fälle Ikterus
Levy	49 Fälle Tbc.	nur Krys.	b. äußerer; Knochen- u. Drüsentbc. sehr gut, bei Lupus od. Lungentbc. gut	—
Lubojacky	Lungen- + Larynxtbc.	Krys. + Lokalbehandlg.	gute	—

TABELLE 1 (FORTSETZUNG)

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Maendl	60 Fälle Kehlkopftbc.	nur Krys.	gute	—
Martenstein	I. 42 Fälle Lup. erythem II. 90 Fälle Schleimhauttbc.	nur Krys.	Heilung bei 66%, Besserung b. 14.5%. unbeeinflußt 4, verschlimmert 4	I: 12mal Exantheme II: 2mal Exanthem
Meye	92 Fälle Tbc. d. ob. Luftwege	Krys. allein od. mit Bestrahlung, Tuberkulin, chirurg. Maßnahmen	gute	4mal Toxikodermien, 1mal Stomatitis, Nerven- und Blasenerkrankungen
Michels	94 Fälle Kehlkopftbc.	Krys. + Tuberkulin; Krys. + Lokalbehdl	Heilung . . . 13% Besserung . . 6%	—
Reuter	Kehlkopftbc.	Krys. + übrige Heilmethoden	gute	—
H. Rickmann	25 Fälle Lungen- und Kehlkopftb.	Krys. u. allgem. hyg. diät. Maßnahm u. Röntgen	Lungen: geheilt . . . . 0 gebessert 5 nicht gebessert 5 Kehlkopf: geheilt . . . . 0 gebessert . . . 7 nicht. gebessert 8	1 mal hämorrhagische Nephritis, Darmkatarrh

TABELLE 1 (FORTSETZUNG)

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
L. Rickmann	52 Fälle, bes. Kehlkopftbc.	Heilstätte + Krys. + Röntgen	40% Besserung bes. b. Kehlkopftbc.	schwere Dermatitis, Stomatitis
Salomon	Nieren- u. Blasentbc.	nur Krys.	sehr gute	—
Schellenberg	79 Fälle von Lungen- u Kehlkopftbc.	nur Krysolgan	bei Lungentbc. kein Erfolg, bei lokaler Tbc. guter	warnt davor!
Simon	1 Fall Kniegelenkstbc., übrige Tbc.	Krys. + künstl. Höhensonne, Krys. + Röntg.	gute	Exanthem, Stomatitis m. Fieber
Schröder	40 Fälle Lungentbc.	Krys. u. Strahlentherapie	günstiger Eind.	keine Nierenschädigung.
Schwermann	1 Fall	nur Krysolgan	ungünstig	Stomatitis, Exanthem, kein indifferentes Mittel
Spieß	Lupus d. äuß. Nase, Schleimhauttbc.	Krys. + Tuberkulin, Röntgen	bei kombinierter Behandlung gute	—
Ulrichs	21 Fälle Tbc.	Krys., Röntgen, Quarzlampe	im allgem. befriedig.	1 mal Exanthem
Weig	Lungen- + Kehlkopftbc.	Krys. + Tuberkulin	13% gebessert	Allgemeinbeschwerden. Gewichtsabnahme, 1 mal skarlatinöses Exanthem

TABELLE 1 (FORTSETZUNG)

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Wernscheid und Frischbier	Lungen- u. Kehlkopftbc.; 17 Fälle aller Stadien	Allgemeine Kur und Krysolgan	Infiltrate gehen zurück. Besserung in vielen Fällen; oft völliges Versagen	—
Wewer	12 Fälle Lungen- u. Kehlkopftbc.	6 nur Krys., sonst Krys. + Kaustik	gute bei Kehlkopftbc. bei Lungentbc. nicht deutliche Wirkung	—
Wichmann	5 Fälle Lupus	Heilstätte u. Krysolgan	2 mal deutliche Besserung, 1 mal ungenügende, 2 mal garnicht (progrediente Fälle)	—
Ziegler	Lungentbc.	Krysolgan	günstig	—
Jindra	30 Fälle	Krysolgan	gute	bei vorsichtiger Dosierung keine
Hassenkamp und Birkholz	13 Fälle Lungen- u. sek. Kehlkopftbc., 11 Fälle Schleimhauttbc.	Krysolgan	bei Lungentbc. keine Erfolge, bei Haut- u. Schleimhauttbc. 50% gut beeinflußt	Allgemeinbeschwerden, 2 mal Toxikodernien

TABELLE 1 (FORTSETZUNG)

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Schnaudigel	53 Fälle: 20 mal Keratitis, 16 mal chron. Irichorioiditis	Krysolgan	gute	Allgemeine Störungen, 10 Toxikodermien, Albuminurie
Stuhl	offene Tbc. und leichte Stadien	meist Krys. u. Tuberk.	gute; bei 60% Verlust der Bazillen	uterine Blutungen
Henius	56 Fälle acinonodös u. exsud. Form	Krys.; Krys + Tuberk.	Neigung zur Narbenbildung	—
Schneider	70 Fälle aller Stadien	Krysolgan	Bei 30—35% gute Erfolge, die über die der Allgemeinbehandlg. hinausgehen	—
Trautmann	24 Fälle chirurg. Tbc.	Krysolgan	gebessert . . . 33% unverändert . 25% verschlechtert 33%	—

In einer großen Anzahl von Fällen wird über Nebenerscheinungen berichtet, die wohl auf das Krysolgan selbst zurückzuführen sind, wenn sie auch nicht als so schwerwiegend angesehen werden, daß dadurch eine Anwendung als Tuberkulose-Therapeutikum überhaupt in Frage gestellt werden könnte. Die Nebenerscheinungen — wie Toxikodermien, Stomatitiden, Albuminurien, übermäßige Herdreaktionen werden von einigen als Metallvergiftung gedeutet, von anderen nur auf zu hohe Einzeldosen des Krysolgans zurückgeführt; gelegentlich zeigte sich bei Patienten eine ausgesprochene Krysolganidiosynkrasie. Nach Feldt sind alle diese Erscheinungen gekennzeichnet durch eine „Entzündungsbereitschaft des tuberkulös Allergischen, durch eine Labilität der kleinen und kleinsten Gefäße im Bereich des spezifisch veränderten Herdes, der sensibilisierten Haut und der ausscheidenden Mundschleimhaut." Zu ihrer Vermeidung empfiehlt er Darreichungen von Kalk intravenös oder per os, das durch seine eiweißfällende Eigenschaft die Gefäße abdichtet. Von vielen Autoren und besonders wieder von Feldt ist wiederholt auf die Wechselwirkung der kombinierten Tuberkulin-Krysolgankur hingewiesen worden. Er sagt: „Jede durch Tuberkulin hervorgerufene Herd- und Allgemeinreaktion wird durch eine längstens 24 Stunden nachgeschickte Krysolganinjektion mit Sicherheit kupiert." Dadurch ist nach seiner Meinung einmal die Möglichkeit gegeben, zu diagnostischen Zwecken die hohen Koch'schen Tuberkulindosen zu verwenden, die die sichersten Resultate ergeben und nur wegen der drohenden Propagationsgefahr verlassen worden sind. Andererseits ist aber somit auch eine Erweiterungsmöglichkeit der systematischen Tuberkulin-Krysolgankur zu therapeutischen Zwecken gegeben, gleichfalls mit den von Koch benutzten hohen Dosen.

Wie wirkt das Krysolgan nach der Injektion im Körper? Nach Feldt ist die Wirkung von einer Herdreaktion abhängig, die auf einer Speicherung des Goldes im kranken Gewebe beruht; er führte diese Reaktion anfangs auf immunbiologische Vorgänge zurück, die durch eine besondere Affinität des Goldes zum tuberkulösen Gewebe bedingt seien; später erklärte er sie mit der pharmakologischen Wirkung des Goldes, katalysatorisch zu wirken. Es kommt zu einer Beschleunigung der Autolyse und zum Auftreten von entzündungserregenden Abbauprodukten des Körpereiweißes. Gleichzeitig werden die im Herd konzentrierten spezifischen und unspezifischen Schutzstoffe frei und dadurch der Erreger indirekt geschädigt. Dadurch wird der normale Abheilungsvorgang, der mit der Bildung narbigen Bindegewebes abschließt, angefacht und beschleunigt. Mit dieser Auffassung steht Feldt nicht allein; namhafte Autoren wie Spieß, Schnaudigel, Reuter, Düll und andere schließen sich seiner Auffassung an, doch hat sie keine allgemeine Anerkennung gefunden. — Nach Geszti ist die Wirkung des Goldes durch den anatomischen Bau des tuberkulösen Gewebes bedingt. Das den tuberkulösen Herd umgebende dichte Infiltrat, das die Venen fest umgibt, soll den Rückfluß des Blutes hindern; durch diese venöse Stauung soll es zu einer Erleichterung der Auslaugung des im Blute kreisenden Goldsalzes

kommen; in diesen anatomischen Verhältnissen, d. h. in der Menge und Art des gebildeten Bindegewebes, liegt auch das scheinbare Versagen der Goldtherapie in einzelnen Fällen begründet. Die akuten und subakuten Fälle, die exsudativ-pneumonischen Formen der Tuberkulose sprechen infolgedessen besser an, als die chronisch proliferativ-fibrösen. — Heubner kam auf Grund experimenteller Arbeiten zu der Ueberzeugung, daß das Gold seinen Angriffspunkt an den kontraktilen Elementen der Blutkapillaren besitzt, die früher als andere Elemente des Körpers gelähmt würden; auf diese Weise ist die Entstehung der Herdreaktion zu erklären. Seine Ansicht fand in Koizumi, Stuhl, Gelpke Anhänger. Heubner ist allerdings auf Grund neuerer Versuche, in denen sich die kapillare Giftwirkung als inkonstant erwies, in seiner Ansicht schwankend geworden. Schröder sieht die Wirkung des Goldes sowohl in einer Beschleunigung der autolytischen Vorgänge, wie in einem direkten Einfluß auf die Kapillaren.

Die pharmakologische Wirkung des Goldes erscheint also noch immer ohne eine allseitig überzeugende, wissenschaftlich eindeutig gesicherte Grundlage. Die Autoren waren sich aber sämtlich darin einig, daß es kein spezifisches Tuberkulose-Heilmittel im Ehrlichschen Sinne ist; seine Heilwirkung verdankt er gerade seiner organotropen Wirkung und nicht seiner bakteriziden. Dies wird auch daraus besonders deutlich, daß sowohl im Tierversuch — Kolle, Schloßberger — wie auch bei der Verwendung bei der Tuberkulose des Menschen mit kleinen und kleinsten Krysolgandosen weit wirksamere Erfolge zu erzielen waren, als mit großen.

Neben dem Krysolgan wurde dann das von den Höchster Farbwerken hergestellte Goldpräparat, das Triphal, verwendet. In der Literatur sind bisher nur vereinzelte Publikationen über seine Wirkung und über seine Erfolge erschienen. Zwerg hat es bei 31 Patienten mit vorgeschrittener Tuberkulose angewandt, hat keinerlei ernstere Schädigungen gesehen, dagegen bei 23 Prozent der Fälle Besserungen, die über das sonst erreichbare Maß hinausgehen. Nach L. Rickmann soll es bei halb so großer Giftigkeit in seiner Wirkung dem Krysolgan gleichwertig sein; auch Feldt hat an Experimenten mit Kaninchen nachgewiesen, daß die Toxicität des Triphals in Bezug auf die tötliche Dosis geringer ist, als beim Krysolgan. Zu einem abschließenden Urteil über seine Wirksamkeit, wie über die des neuesten Goldsalzes des Aurophos ist die Zeit wohl noch zu kurz.

In ein neues Stadium trat die Goldbehandlung der Tuberkulose durch Möllgaard. 1925 berichtete er von erfolgreichen Versuchen mit einem anorganischen Goldpräparat, dem Sanocrysin, einem Natriumaurothiosulfat. Während das Präparat an sich nicht ganz neu ist — Feldt hat schon 1913 über seine stark entwicklungshemmende Wirkung gegenüber den Tuberkelbazillen berichtet, — ist Möllgaard der erste, der die Thioschwefelsäureverbindung des Goldes zu therapeutischen Zwecken verwendete und sowohl in der Behandlungsart, als auch in der Auffassung der Wirksamkeit dieses Präparates eigene Anschauungen vertritt. Das Sanocrysin tötet

nach seinen Versuchen in vitro die Bazillen in Verdünnungen von 1:100 000 ab, während es in Verdünnungen von 1:1 000 000 ihre Entwicklung hemmt. Ausgehend von der Ueberzeugung, daß das Sanocrysin ein echtes Therapeutikum im Ehrlich'schen Sinne ist, daß es also baktericid wirkt, gibt er es in Einzeldosen bis zu 1,25 g. Für den gesunden Organismus ist seine Giftigkeit sehr gering, bei tuberkulös infizierten Individuen kann es die heftigsten Allgemeinerscheinungen hervorrufen. Diese Nebenwirkungen sind aber seiner Ansicht nach nicht als Goldvergiftungen zu deuten, sondern er führt sie auf das massenhafte Zugrundegehen der Bazillen durch das Sancrysin zurück, betrachtet sie also als Endotoxinwirkung. Diesen Vergiftungserscheinungen begegnet er, und das ist das zweite neue Moment seiner Methode, durch Verabreichung eines antitoxischen Serums, das die Fähigkeit haben soll, die Nebenerscheinungen zu verhüten oder abzuschwächen, wenn es vor, mit oder nach dem Sanocrysin gegeben wird. Zuerst wurde dieses Serum von spontan an Tuberkulose erkrankten Tieren gewonnen, später nahm er dazu das Serum von künstlich mit abgetöteten humanen oder bovinen Tuberkelbazillen immunisierten Tieren (Kälber, Pferde). Die Sanocrysinreaktion ist also nach Möllgaard umgekehrt wie die Tuberkulinreaktion: „Das Primäre ist die Auflösung der Bazillen und das Sekundäre die Antigen-Antikörperreaktion."

Die praktischen Erfahrungen waren bei frischer experimenteller Tiertuberkulose ausgezeichnet: bei künstlich infizierten Kälbern wurden sehr gute Heilerfolge erreicht, schlechter aber sind die Resultate bei der spontanen Tuberkulose. Möllgaard begründet dies damit, daß das derbe, fibröse Gewebe, das zum Teil schon Verkalkungen zeigt, nicht genügend vom Sanocrysin durchdrungen werden kann. In vielen Fällen wurden klinische Heilungen erreicht, während die Kontrolltiere starben, wenn auch in den verkalkten Herden durch Meerschweinchenversuche noch häufig Tuberkelbazillen nachweisbar waren. Beim Menschen wurde das neue Präparat zunächst von den dänischen Forschern Secher, Faber, Permin, Bogason und Graversen in fast 400 Fällen angewandt. Bei akuten Formen der Tuberkulose sollen einige überraschend gute Erfolge zu verzeichnen gewesen sein. So sind einige Fälle von käsigen Pneumonien und Miliartuberkulose geheilt worden, also Formen, deren Verlaufsart den Bedingungen der Tierversuche entsprachen. Auch Fälle von chronischer Lungentuberkulose mit vorwiegend exsudativem Charakter zeigten nach der Behandlung Besserung. Bei der Mehrzahl der letztgenannten Formen aber ist der Erfolg zweifelhaft oder negativ. Chirurgische Tuberkulose, Tuberkulose der Augen, des Kehlkopfes und der Haut verhalten sich der Sanocrysin-Behandlung gegenüber fast vollkommen refraktär.

Wegen seiner großen Gefährlichkeit wurde das Sanocrysin nicht der Allgemeinpraxis als Therapeutikum übergeben, sondern es wurde an Zentralstellen — Sanocrysin-Komitees — geliefert und dann an einer Reihe von Kliniken, Krankenhäusern und Heilstätten im Tierversuch wie bei menschlicher Tuberkulose erprobt. Neufeld berichtet über eigene Versuche an Rindern. Dem Autor fiel zu-

nächst die geringe Virulenz der Möllgaard'schen Stämme auf: 0,02 g intravenös gegeben, von dem virulentesten Stamm, führten nicht zum Tode und selbst 0,1 hatte nicht bei jedem Tier eine akute Miliartuberkulose hervorgerufen. Die gesamte Sanocrysinmenge schwankte zwischen 4,5 bis 20 g, je nach Größe der Tiere. Einige wurden dauernd am Leben erhalten, andere zeigten nur geringe, z. T. verkalkte Tuberkel, einige wieder deutliche Zeichen von regressiver Tuberkulose. Eine Eindeutigkeit in der Beurteilung ergeben diese Versuche nicht. Neufeld bestreitet aber nicht die Möglichkeit: „daß mit der Sancrysin-Behandlung bei einer Infektion, wie Möllgaard sie benutzte, nämlich mit einer schwach virulenten Kultur und mit Dosen, die an der Grenze der tötlichen stehen, ein günstiger Einfluß erzielt werden kann." Feldt und Lange arbeiteten mit Rindern und Hammeln, die sie mit Perlsuchtkulturen impften, deren Virulenz sich bei Kaninchen als mäßig erwiesen hatte. Von den Kontrolltieren starben drei zwischen dem 19. und 37. Tage, von den behandelten im gleichen Zeitraum sechs, alle an akuter Miliartuberkulose. Vier Tiere überlebten die Kontrollen und zeigten bei der Tötung zwar ziemlich reichlich tuberkulöse Herde, aber ganz geringe Verkäsungen, vielmehr oft deutlich beginnende fibröse Umwandlung. Aus diesen Versuchen kann man nur herauslesen, daß innerhalb enger Grenzen eine günstige Beeinflussung der Tuberkulose möglich erscheint. Bang stellte Versuchsreihen mit Kälbern an, die ebenfalls mit einem der Möllgaardschen Tuberkulosestämme infiziert waren. Seine Resultate waren völlig negativ. Bei Versuchen mit dem Möllgaardschen Serum fand er sogar, daß die Tiere schneller zugrunde gingen. Bei Züchtungsversuchen in Bouillon ergab sich bei drei humanen und fünf bovinen Stämmen Wachstum bei Sanocrysin-Verdünnungen von 1:5000 und in stärkerer Konzentration. Er kommt zu dem Schluß: „daß die von Möllgaard verwendeten Kulturen abnorm wenig virulent waren, daß bei Kälbern und Kaninchen die mit Tuberkelbazillen aus spontaner Rindertuberkulose oder mit frisch isolierten Stämmen boviner Tuberkelbazillen infiziert waren, irgend ein Heilerfolg mit der Sanocrysin-Behandlung nicht zu erreichen sei." C. Sweany kam bei seinen Versuchen in vitro zu fast dem gleichen Schluß. Das Wachstum der Tuberkelbazillen wird zwar durch Sanocrysin in Verdünnung von 1:500 000 verhindert, aber die Bazillen werden sogar in Verdünnungen von 1:2000 noch nicht abgetötet. Auch nach WC White hat das Sanocrysin als Therapeutikum bei Rindertuberkulose versagt. Krusius veröffentlicht Sanocrysin-Versuche bei experimenteller Augentuberkulose. Er benutzte die gleiche Möllgaardsche Kultur wie Neufeld. Eine eindeutige Heilwirkung war im Rahmen seiner Versuche nicht festzustellen. Eine „Chemotherapia sterilisans magna" wagt er durch Sanocrysin nicht zu erhoffen.

Auch bei den klinischen Versuchen deutscher und einiger ausländischer Autoren ergaben sich keine eindeutigen Erfolge, wie aus der tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich ist.*) Von den

---

*) S. Tabelle 2.

TABELLE 2 SANOCRYSIN

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Czerny-Opitz	12 Fälle: 3 Meningitiden 3 Miliartbc. 6 offn. Lungentbc.	Sa; bei 10 Fällen, Sa + Serum	11 †. 1 ungünstige	Shockerscheinungen, Albuminurie, Allgemeinerscheinungen
Friedemann, Deicher, Kwasniewski	54 Fälle Lungentbc. 1 Kehlkopftbc. 3 Meningitiden 1 Miliartbc. 1 Lupus	Sa; z. T. auch Serum	günstige, 43% deutl. gebessert	—
Henius	9 Fälle schwerer Lungentbc.	Sa; Serum unnötig	4 gebessert, 1 verschlechtert, 1 nicht gebessert, 3 gestorben	bei individuelleeller Behandlung unwesentlich
Klemperer	42 Fälle, davon 37 chron. Tbc. 5 akute Tbc.	Sa; 3 mal Serum	**chron.** 9 gebessert, 13 unbeeinflußt, 3 verschlechtert, 12 gestorben, **akut:** 41 gute Erfolge, 1 neg. Erfolg	durch Serum Verschlechterungen, bei vorsichtiger Dosierung unschädlich
Zinn	16 frische schwere Fälle	Sa	günstige. 5 wesentl. besser, 7 leidlich gebess. 4 versagt	Pleuritis sicca, Erbrechen, Exantheme

TABELLE 2 (FORTSETZUNG)

Autor	Form und Zahl der Fälle	Behandlungsart	Resultate	Schädigungen
Umber	16 schwere und mittelschwere Lungentbc.	Sa; kein Serum	3 wesentlich gebess., 5mal versagt 1 † (Meningitis)	Bei vorsichtig. Dosierung keine Nebenerscheinungen
Sonnenfeld	27 Lungentbc.	Sa	5 gestorben, im allgemeinen günstig	Exanthem, Albuminurie
Ulrici	15 Lungentbc., 23 andere Formen	Sa; kein Serum	Lungen: 7 verschlechtert, 2 gebessert, 6 wesentlich gebessert; andere Arten: 6 gebessert, 2 gute Heilung, 1 versagt	—
Le Blanc	18 Lungentbc.	Sa; kein Serum	4 gestorben, 8 unverändert, 6 gebessert	Albuminurien, Kollaps
Würtzen	—	—	Enderfolg im Vergleich zum Risiko enttäuschend	Albuminurien, Hämoglobinverminderung, granulierte Erythrocyten

hohen Dosen, die Möllgaard empfiehlt, hat man im allgemeinen Abstand genommen und mehr die von Permin empfohlene Behandlungsart benutzt, die eine mit kleinen Sanocrysin-Dosen beginnende, einschleichende Darreichung angibt. Auf eine Verabreichung des Serums hat man verzichtet, weil sich keine Verbesserung der Heilerfolge ergab. Seine antitoxische Wirkungsweise ist nach der allgemeinen Ansicht nicht einzusehen, man müßte vielmehr ein antiendotoxisches Serum annehmen, wenn es die Giftstoffe der durch das Sanocrysin abgetöteten und aufgelösten Tuberkelbazillen neutralisieren soll. Die Shokerscheinungen nach Sanocrysingaben werden vielmehr als Metallwirkung angesehen. Diese Annahme hat eine gewisse Bestätigung erfahren durch Versuche, die Le Blanc an Patienten machte, deren Tuberkulosefreiheit er vorher sicherstellte. Er nahm dazu mehrere inoperable Karzinomfälle und kruppöse Pneunomien. Es ließ sich zeigen, daß die durch Sanocrysin hervorgerufenen Reaktionen auch hier auftraten. Daraus zieht er den Schluß, daß diese Erscheinungen nach Sanocrysin-Injektionen als Aeußerungen einer Goldvergiftung aufzufassen sind. Opitz erprobte die angeblich entgiftende Wirkung des Möllgaardschen Serums an Tieren und Menschen; als Kontrolle verwandte er Leerserum und Bovinol. Aus diesen Versuchen glaubt er den berechtigten Schluß ziehen zu können, daß das Kopenhagener Serum gegenüber der Tuberkulinvergiftung keinen anderen Erfolg wie Bovinol und Leerserum ausübt; eine spezifisch entgiftende Wirkung ist ihm also nicht zuzuschreiben.

Wenn auch die Erfahrungen über die Sanocrysin-Wirkung nicht sehr umfangreich und die Zeit seiner Erprobung noch kurz ist, so ist wohl nach den jetzigen Ergebnissen, die Annahme Möllgaards einer chemothereutischen Wirkung direkt auf den Bazillus hinfällig; die Metallsalztherapie der Tuberkulose wird somit zu einer katalysatorisch wirkenden Reizkörpertherapie. Eine Bestätigung findet diese Annahme durch Versuche Walbaums sowohl in vitro, wie bei Tieren über die Förderung der Antikörperbildung bei Verabreichung von Metallsalzen. Jedes Metallsalz hat in diesem Sinne sein Konzentrationsoptimum. Dieses liegt bei einer so kleinen Metallsalzkonzentration, daß dadurch das Wachstum der Bazillen nicht stimuliert wird; bei einer Verwendung zu hoher Metallsalzdosen können möglicherweise durch Vergiftungen Schädigungen des kranken Organismus auftreten.

Walbaum betont in dieser Arbeit, daß das Gold nach seinen Versuchen in dem tierischen Organismus ein weit geringerer Stimulator der Antikörperbildung ist als z. B. das Mangan. Darauf fußend hat er es auch als Manganchlorid als Therapeutikum gegen Tuberkulose erproben lassen. Es ist bisher darüber nur eine vorläufige Mitteilung Helms erschienen. Die Behandlung soll ohne große Nebenerscheinungen gut vertragen werden. Bei einem Teil der Fälle trat sogar Bazillenfreiheit im Sputum auf. Doch ist die Zeit noch zu kurz um endgültig zu dieser Frage Stellung zu nehmen. Von Landgraf sind zwei Arbeiten veröffentlicht worden über die Verwendung eines Kaliumarsenit- Manganjodat, des Doctojonan.

Seinen Erfahrungen nach wirkt es offenbar als nicht spezifisches Reizmittel bei der Tuberkulose, wird ohne Herdreaktionen gut vertragen und hebt den Allgemeinzustand bei längerer Darreichung. Als wirksame Bestandteile sieht er das Jod und das Arsen an, doch ist in Verbindung mit der Walbaumschen Arbeit eher an eine Manganwirkung zu denken.

Der Versuch, die menschliche Tuberkulose durch ein spezifisch wirkendes Chemotherapeutikum im Sinne Ehrlichs heilen zu wollen, kann wohl auf Grund der angeführten Versuche und Erfahrungen als noch nicht gelöst angesehen werden; die therapeutische Verwendung der Metallsalze gewährleistet in bestimmten Konzentrationen nur eine Unterstützung der natürlichen Heilungsvorgänge. Da man sich also nicht der Hoffnung hingeben durfte, mit der Chemotherapie allein die Tuberkulose zu heilen, so hatte der Oberarzt der Universitäts - Kinderklinik Breslau, Professor Dr. Leichtentritt den Gedanken, diese Metallsalztherapie durchzuführen in Kombination mit einer Vitamintherapie, die in früheren Arbeiten am Meerschweinchen die Aussicht auf eine günstige Beeinflussung der Meerschweinchentuberkulose berechtigt erscheinen ließ. Bevor ich auf diese Versuche des näheren eingehe, die in Gemeinschaft mit Leichtentritt und Kollath im Jahrbuch für Kinderheilkunde veröffentlicht werden, ist es notwendig, in kurzen Zügen die Ernährungstherapie der Tuberkulose zu besprechen.

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß der Ablauf der Tuberkulose im engsten Zusammenhang mit der Ernährung steht. Weigert hat gezeigt, daß bei jungen Ferkeln die mit Tuberkulose infiziert dann teils mit Fett, teils mit Kohlehydraten gemästet worden waren, der Krankheitsverlauf bei den Kohlehydrattieren ein viel rapiderer war als bei den Fetttieren. Aehnliche Erfahrungen machten Hornemann und Thomas, die eine Mast teils durch Eiweiß, teils durch Kohlehydrate herbeiführten und wiederum die Kohlehydrattiere eher ihrer Infektion erliegen sahen. Wagner und Happ haben diese Beobachtung neuerdings wieder bestätigt; Langstein, Wacker, Beck kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei tuberkulösen Kindern. Von jeher hat man sich ja auch bemüht, tuberkulöse Individuen zu mästen und zwar räumte man den Fetten eine überlegene Rolle im Abwehrkampf gegen die Tuberkulose ein. Dettweiler sagt: „Wie die Dinge liegen, steht die Ernährungstherapie über jeder anderen; sie steht auch in erster Linie bei allen Maßnahmen der Prophylaxe, der Beseitung der Disposition". Im letzten Jahrzehnt wurde die Ernährungstherapie durch die Lehre von den Vitaminen bereichert. Wir wissen, daß eine Reihe von Krankheiten durch ihr Fehlen in der Nahrung hervorgerufen wird (Fehlnährschäden Aron). Daneben haben uns die Klinik und das Experiment gelehrt, daß besonders während des Infektes Vitamine im Organismus in größerer Menge zerstört oder verbraucht werden (Stolte), kurzum, daß gerade während des Infektes eine Verarmung des Organismus an Vitaminen auftreten kann. So war es begreiflich, daß auch bei einer so exquisit chronischen Infektionskrankheit, wie der Tuberkulose, man mit einer Verarmung des Organismus an diesen lebenswichtigen

Stoffen zu rechnen hatte, wenn auch dafür zunächst sichere Unterlagen nicht gegeben waren. Die Beobachtungen Leichtentritts, daß eine Zufütterung von Zitronensaft zur skorbutischen Nahrung beim Meerschweinchen nicht allein den Skorbut verhüteten, sondern darüber hinaus den Fettansatz im tierischen Organismus ganz besonders förderte, hatten in ihm den Gedanken wach gerufen, diese Fettmast müsse vielleicht im Kampf gegen die Tuberkulose von Bedeutung sein. Seine Meerschweinchenversuche — mit Tuberkelbazillen infizierte Tiere erhielten neben ihrer Nahrung steigende Mengen von Zitronensaft — ergaben folgendes Resultat: die Zitronentiere zeigten im Vergleich zu den Kontrollen fast ausnahmslos einen besseren Zustand. Und wenn auch die Tuberkulose in nicht geringerem Maße in ihrem Organismus verbreitet war, so war es doch interessant zu beobachten, daß die Gewichte der Tiere trotz der schweren Infektion anstiegen, die Tiere im allgemeinen länger lebten als die Kontrollen und bei der Autopsie große Fettdepots im Netz, in der Subcutis, den Schenkel- und Achselbeugen zeigten; es schien so als ob es sich hier um keine akute Infektionskrankheit mehr handelte, sondern um eine chronische, der das kachektisierende Moment fehlt. Die Tiere hatten es offenbar gelernt, mit ihrer Tuberkulose zu leben und Leichtentritt kommt zu dem Schluß, daß sie wohl zweifellos einen gewaltigen Schutz besaßen und daß der Zitronensaft eine Umstimmung im Tierkörper hervorgerufen hat, die es ihm möglich macht, der Tuberkulose mit mehr Widerstandskraft zu begegnen. Aehnliche Resultate erzielte fast gleichzeitig mit Leichtentritt Bieling und 1925 Heymann. Letzterer infizierte Meershweinchen intraperitoneal und fütterte sie mit Heu, Hafer und Zitronensaft in einer Verdünnung 1:10. Es zeigte sich kein Unterschied in klinischer und pathologisch-anatomischer Beziehung gegenüber normal ernährten in derselben Weise infizierten Tieren. Ein Unterschied tritt aber deutlich zutage, wenn die Tiere unter sonst gleichen Bedingungen einen halb so starken Zitronensaft erhalten. Es erfolgt eine Gewichtsabnahme und ein bedeutend früherer Tod der Versuchstiere. Die Verminderung der ausreichenden Vitamindosis um die Hälfte scheint das Leben tuberkulöser Tiere wesentlich abzukürzen. Auch aus Schilfs Arbeiten geht deutlich hervor, daß der Mangel an Vitaminen den Krankheitsablauf wesentlich verschlimmern kann. Daß diese Ansicht in den weitesten Kreisen Verbreitung und Anerkennung gefunden hat, geht aus der Arbeit von Sauerbruch, Herrmannsdörfer und Gerson: „Ueber Versuche schwere Formen der Tuberkulose durch diätetische Behandlung zu beeinflussen" hervor. Sauerbruch sagt darin: „Besonders auch bei der Tuberkulose bricht sich allmählich die Erkenntnis Bahn, daß die Gesamtverfassung des Körpers und ihre Schwankungen während des Lebens die Entstehung, Entwicklung und den Ausgang der Krankheit vielmehr bestimmen als die Virulenz und Menge der von außen hinzutretenden Infektionskeime".

In vorliegender Arbeit sollte der Versuch gemacht werden, die resistenzsteigernde Wirkung des Zitronensaftes mit der Metalltherapie zu kombinieren. Wenn wir tatsächlich ein Chemothera-

peutikum fänden, das auf die Bazillen bezw. auf das tuberkulöse Gewebe im Organismus einen vernichtenden Einfluß ausüben könnte, so wäre es möglich, durch die reichlichen Gaben von Zitronensaft die Widerstandskraft im infizierten Organismus so zu erhöhen, daß die tuberkulöse Giftproduktion auf diese Weise paralysiert würde. Dieser Versuch wurde in der Breslauer Universitäts-Kinderklinik an einer größeren Reihe von Meerschweinchen angestellt.*) Als Vitamin wurde wie früher frisch ausgepreßter Zitronensaft benutzt, der mit Soda leicht alkalisiert mittels einer Pipette den Tieren eingeflößt wurde. Als Metallsalz wählten wir das von Madsen als besonders antitoxinbildend hervorgehobene Berylliumchlorid. In einem Vorversuch wurde zunächst festgestellt, bis zu welcher Konzentration das $BeCl_2$ für die Tiere unschädlich ist. Zu diesem Zweck wurden einige mit 1 ccm einer Lösung 1:100, andere mit einer 1:1000 intraperitoneal gespritzt. Die erste Konzentration erwies sich als schwer schädigend: die Tiere wurden erregt und gingen innerhalb weniger Stunden oder längstens drei Tagen zugrunde. Bei der Autopsie zeigten sich außer einer geringen Hyperämie der Lunge und bisweilen einem geringen Erguß in die Pleura oder ins Peritoneum keine grob sichtbaren Veränderungen. Die Lösung 1:1000 wurde gut vertragen, und wir entschlossen uns, in dieser Konzentration das $BeCl_2$ auch weiterhin therapeutisch zu verwenden. Ferner wurde geprüft, ob durch die langdauernde Applikation des $BeCl_2$ dem gesunden Meerschweinchen ein Schaden erwächst. Die Tiere erhielten zu diesem Zweck jeden zweiten Tag 0,5 der Lösung 1:1000. Der Ort der Applikation wurde variiert, — intraperitoneal, intramuskulär und subkutan. Bei den intraperitoneal gespritzten Tieren sahen wir keinerlei Schädigungen. Sie fühlten sich völlig wohl und wiesen glänzende Gewichtskurven auf. Die intramuskulär behandelten Tiere zeigten Neigung zu schmerzhaften Kontrakturen der Muskulatur an den Injektionsstellen. Die subkutan gespritzten Tiere zeigten zwar lokal keine Schädigungen, wiesen aber klinisch in ihrem Befinden hier wie auch im ersten Teil des Hauptversuches zweifellos eine Beeinträchtigung auf, so daß dann weiterhin von dieser Art der Verabreichung abgesehen wurde.

Der Hauptversuch verlief folgendermaßen: Die Tiere wurden mit einem Tuberkelbazillenstamm Typus humanus aus dem Hygienischen Institut der Universität Breslau infiziert, der zunächst relativ virulent war. Sie erhielten $^1/_{400}$ mg subkutan, nachdem sie vorher mit Alttuberkulin auf Tuberkulosefreiheit geprüft waren. Die erste Versuchsreihe umfaßte 25 Tiere, von denen fünf als Kontrollen dienten. Die übrigen 20 erhielten steigend bis zu 15 ccm Zitronensaft täglich per os und außerdem $BeCl_2$ in der Lösung 1:1000. Variiert wurde dabei

1. der Ort der Applikation (subkutan, intramuskulär, intraperitoneal),

---

*) Eine ausführliche Wiedergabe der Versuchsprotokolle erfolgt in der bereits oben erwähnten Arbeit in Gemeinschaft mit Kollath und Leichtentritt.

2. die Dosis der gespritzten Menge (0,5 jeden 2. Tag bezw. 0,25 jeden 3. Tag,
3. der Behandlungsbeginn mit dem Metallsalz (sofort, drei Wochen bezw. sechs Wochen post infektionem).

Durch diese letzte Variation wurden die Kontrollen für die Wirksamkeit des Vitamins vermehrt, da diese Tiere bis zum Behandlungsbeginn ja nur Zitronensaft bekommen hatten. Bei kritischer Beurteilung der exakt geführten Protokolle — die Tiere wurden mehrmals wöchentlich auf ihr klinisches Befinden, sowie den Stand ihres Gewichtes geprüft — läßt sich zusammenfassend über diesen ersten Teil des Versuches sagen: Weder mit Vitamin allein, noch mit der Kombination von Vitamin und Metall in der angewandten Verdünnung ist man in der Lage, die experimentelle Tuberkulose des Meerschweinchens zu heilen. Es ließ sich aber wieder mit Deutlichkeit zeigen, daß die Zitronentiere die längste Lebensdauer aufwiesen. Sie lebten mehr als noch einmal so lange als die Kontrollen (147 zu 67 Tagen), trotzdem deren durchschnittliches Anfangsgewicht um 12 Prozent höher war. Andererseits konnte man sich dem Eindruck nicht verschließen, daß das für die gesunden Meerschweinchen an sich ungiftige $BeCl_2$ für das infizierte Tier nicht gleichgültig ist; es entwickelt offenbar eine schädliche Wirkung. Die Lebendauer der Tiere, die sofort post infektionem behandelt worden sind, ist fast um ⅓ geringer, als die der Zitronentiere (108:147 Tagen). Es scheint so, als ob im infizierten Organismus entweder ein überstürzter Bakterienzerfall mit reichlicher Endotoxinbildung einsetzt, die die Tiere bei der relativ nur kurz dauernden Infektion noch nicht neutralisieren können; es erscheint aber auch möglich, daß das an sich nicht toxisch wirkende Metall bei dem durch die Infektion in seiner Widerstandskraft geschwächten Organismus eher eine toxische Komponente entfaltet.*) Dieser Schluß ist um so eher berechtigt, als bei den Tieren, die erst drei bezw. sechs Wochen post infektionem $BeCl_2$ erhalten haben, die durchschnittliche Lebensdauer noch weiter absinkt (97 bezw. 76 Tage). Eine zweite Versuchsreihe umfaßte 14 Meerschweinchen, die mit Tuberkelbazillen in der gleichen Weise wie oben und mit demselben Stamm infiziert wurden. Von diesen Tieren blieben sechs als Kontrollen, vier wurden mit $BeCl_2$ 1:1000, z. T. intramuskulär, z. T. intraperitoneal mit 0,5 bezw. 0,25 jeden dritten Tag behandelt. Bei vier weiteren Tieren erprobten wir ein anderes Beryllsalz, das $BeSO_4$. Die Behandlung wurde in der gleichen Weise wie mit $BeCl_2$ vorgenommen. Dieser Versuch ist schwer zu beurteilen, weil bei annähernd gleichem Durchschnittsanfangsgewicht die Kontrollen 162 Tage, die $BeCl_2$-Tiere 157 Tage lebten, also eigentlich überhaupt keinen Unterschied aufwiesen. Dies kann darauf beruhen, daß, wie man es ja leider bei Tuberkuloseversuchen häufiger zu beobachten pflegt, der verwendete Stamm eine starke Virulenzabschwächung erfahren hat, eine Erscheinung, die erst neuerdings

---

*) Versuche, die in gleicher Richtung angestellt wurden, werden demnächst von Meseck und Leichtentritt veröffentlicht.

wieder bei der kritischen Beurteilung der Möllgaardschen Versuche betont worden ist; andererseits wäre es natürlich auch möglich, daß unsere verwendete $BeCl_2$-Lösung überhaupt keinerlei Einfluß auf den Ablauf der Infektion gehabt hat, was allerdings ganz besonders interessant wäre, wenn man die Kombinationsversuche von Beryll und Vitamin aus unserer ersten Versuchsreihe zum Vergleich heranzieht. Bei den Infektionskontrollen fällt weiter unangenehm das Schwanken in der Lebensdauer der infizierten Tiere bei relativ gleichen Anfangsgewichten auf. Ich glaube nicht, daß diese an einer ungleichmäßigen Infektion liegt, vielmehr möchte ich mich den Autoren Selter, Neufeld, Feldt und anderen anschließen, die immer wieder betonen, daß für Tuberkuloseversuche das Meerschweinchen nicht geeignet ist, da offenbar zu große angeborene konstitutionelle Schwankungen in der Resistenz vorkommen. Anders kann man es sich nicht erklären, wenn z. B. bei unseren Versuchskontrollen ein Tier vom Anfangsgewicht von 312 g 93 Tage, von 320 g 252 Tage, von 326 g 141 Tage, von 346 g 235 Tage lebt, um einige Beispiele heraus zu greifen. Dagegen erscheint unser Versuch deshalb interessant, weil er mit aller Eindeutigkeit zeigt, daß das $BeSO_4$ eine zweifellose Schädigung für die infizierten Tiere darstellt. Bei einem Durchschnittsgewicht von 300 g sehen wir die Tiere durchschnittlich nach 89 Tagen zugrunde gehen. Auch hier gibt es wieder zwei Möglichkeiten zur Erklärung:

1. die Schädigungen des durch die schwere Infektion in seiner Resistenz geschwächten Tierorganismus, bei dem die Toxicität der Metallwirkung überwiegt oder
2. ein überstürztes Zugrundegehen der Tuberkelbazillen im Organismus und eine starke daraus resultierende Endotoxinvergiftung.

Um diese Frage zu entscheiden, stellten wir Desinfektionsversuche an. Wir brachten Tuberkelbazillen bei Brutschranktemperatur mit Verdünnungen von 1:100 bezw. 1:1000 für 2 bezw. 24 Stunden der von uns verwendeten Metallsalze $BeCl_2$ und $BeSO_4$ zusammen. Von dieser Mischung erhielten 24 Meerschweinchen 0,1 ccm intraperitoneal. Das Nähere geht aus der Tabelle hervor *)

Gehen wir zunächst auf die $BeCl_2$-Versuche ein: Von den verwendeten Gemischen hat keines eine wesentlich lebensverlängernde Wirkung für die Tiere; sie leben annähernd gleich lange wie die Kontrollen. Auffallend ist, daß bei den Tieren 18 bis 20, bei denen die $BeCl_2$-Lösung 1:1000 nur zwei Stunden mit Tuberkelbazillen zusammen war, eine durchschnittliche Lebensdauer von nur 113 Tagen herauskommt; woran dies im einzelnen liegt, läßt sich schwer beurteilen. Die $BeSO_4$-Versuche geben wohl positivere Resultate. Wenn auch die Lösung 1:1000 weder nach 2-, noch nach 24stündiger Einwirkung auf die Bazillen ein erkennbares Resultat zeigt, so sehen wir bei den Lösungen 1:100 deutliche Verlängerung der Lebensdauer auf 225 bezw. 284 Tage. Auch klinisch ließ sich an den Tieren feststellen, daß offenbar die Infektion eine sehr viel schwächere gewesen sein muß, weil das Auftreten der regionären Drüsen sich

*) S. Tabelle 3.

TABELLE 3

Nr.	Art des Präparates	Art der Verabreichung bezw. der Desinfektion	Durchschnittl Anfangsgewicht	Durchschnittl. Lebensdauer
15—17	$BeCl_2$	1 : 100 2 Std.	383g	145 Tage
27—29	"	1 : 100 24 Std.	299 g	168 "
18—20	"	1 : 1000 2 Std.	313 g	113 "
30—32	"	1 : 1000 24 Std.	298 g	162 "
21—23	$BeSO_4$	1 : 100 2 Std.	281 g	285 Tage
33—35	"	1 : 100 24 Std.	275 g	225 "
24—26	"	1 : 1000 2 Std.	248 g	168 "
36—38	"	1 : 1000 24 Std.	217 g	148 "

wesentlich verzögerte. Wir werden also annehmen müssen, daß durch das $BeSO_4$ ein weitgehendes Zerstören der Tuberkelbazillen im Reagenzglas statthat, infolgedessen die Infektion wesentlich abgeschwächt wurde. Ob nun im Makroorganismus ähnliche Verhältnisse vorliegen und aus dem Zugrundegehen der Bazillen eine schwere Endotoxinvergiftung resultierte, läßt sich aus unseren Versuchen nicht sicher entscheiden.

Unsere Versuche endigen in bezug auf eine endgültige Tuberkuloseheilung des Meerschweinchens mit der Kombinationstherapie von Vitaminen und Beryllsalzen mit einem negativen Resultat. Es braucht dies auch garnicht Wunder zu nehmen; die Lösungen, mit denen wir arbeiteten, waren willkürlich gewählt und wenn wir auch zweifellos mit stärkeren Konzentrationen nicht hätten arbeiten dürfen, so erscheint es doch immerhin möglich, daß wir noch mit wesentlich schwächeren Lösungen vielleicht ein besseres Resultat erzielt hätten. Eindeutig erscheint aber durch diese Versuche doch wieder der Beweis erbracht zu sein, daß die von Stolte aufgestellte Behauptung, daß während des Infektes im Organismus offenbar mehr Vitamine verbraucht und deshalb in erhöhtem Maße angeboten werden müssen, zu Recht besteht. Der Einfluß der Vitamingaben auf den Tuberkuloseablauf beim Meerschweinchen geht in bezug auf die Lebensdauer, nicht etwa auf die pathologisch-anatomischen Erscheinungen aus unseren Versuchen wieder klar hervor. Dem Organismus während der schweren Infektion zu helfen, gelingt durch Vitamingaben zweifellos. Es muß nach wie vor unser Bestreben bleiben, ein Mittel zu finden, welches auf den Tuberkelbazillus selbst zerstörend wirkt.

Literatur

Bieling, D. m. W. 1923, S. 1214.
Czerny u. Eliasberg, Monatsschr. f. kdhlkd. 18, 1.
Dieselben, Jahrb. f. Kdhlkd. 1923. 102 S. 321.
Feldt, Kl. W. 1926. Nr. 8.
Gelpke, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1921. H. 5/6.
Kolle u. Schloßberger, Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1923. Bd. 100.
Madsen, Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1924. Bd. 103. H. 2.
Piorkowsky, Beiheft z. Med. Kl. 1925. H. 3.
Ritter, Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 1911, H. 3.
Schröder, Ztschr. f. Tbc., 1923. Bd. 38. H. 5.
Derselbe, ebenda 1925. Bd. 42. H. 5.
Uhlenhut, D. m. W. 1920. Nr. 32/33.
Derselbe, D. m. W. 1923. S. 1214.
Wahlbaum, D. m. W. 1925. Nr. 29.
Wichmann, M. m. W. 1917. S. 1205.
Poix, La Presse Méd. 1925, Nr. 44.

Cu.

Bodmer, M. m. W. 1913. Nr. 32.
Eggers, Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1921. Bd. 47.
Feldt, M. m. W. 1914. Nr. 26.
Fink, Ztschr. f. Tbc. 1921. Bd. 33.
Hayek, v. Beitr. z. Klinik d. Tbc. 1920. Bd. 45.
Klopstock, Ztschr. f. Tbc. 1924. Bd. 41.
Linden, M. m. W. 1912. S. 2560.
Dieselbe, ebenda 1914. Nr. 49.
Dieselbe, ebenda 1914. Nr. 11.
Dieselbe, M. m. W. 1915. Nr. 4.
Dieselbe, Beitr. z. Klinik. d. Tbc. 1919. Bd. 40.
Dieselbe, ebenda 1920. Bd. 43.
Dieselbe, ebenda 1920. Bd. 44. H. 1/2.
Dieselbe, Berl. klin. W. 1918. S. 289.
Dieselbe, Erg. d. inn. Med. u. Kdhlkd. 1919. Bd. 17. S. 116.
Meißen, Ztschr. f. Tbc. 1914. H. 25.
Mittelbach, Zentralbl. f. Bakt. u. Hyg. Abt. I. Orig. 1921.
Pekanowitsch, D. m. W. 1913. S. 1355.
Pohl-Drasch, M. m. W. 1924. H. 2.
Dieselbe, Beitr. z. Klin. d. Tub. 1923. Bd. 54. H. 4.
Stern, Tuberkulosis 1915. Bd. 14. S. 226.
Strauß u. Meißen, Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1912. Bd. 23. H. 2.

Strauß, D. m. W. 1913. H. 11.
Derselbe, M. m. W. 1912. S. 2718.
Derselbe, Berl. klin. W. 1917. S. 963.
Derselbe, ebenda, 1915. S. 1070.
Derselbe, Beitr. z. Klin. d. Tuberk. 1915. Bd. 34 S. 105.
Derselbe, ebenda, 1912.
Derselbe, Med. Klinik. 1914.
Derselbe, Ztschr. f. Chemotherapie 1914.

Gold.

Bacmeister, D. m. W. 1925. Nr. 5.
Bang, O. Ztschr. f. Tbc. 1926. Bd. 44. H. 4.
Bettmann, M. m. W. 1913. S. 789.
The Bibliothek, Beih. z. Ztschr. d. Tbc. 1925. H. 20.
Le Blanc, M. m. W. 1926. H. 8.
Bruck u. Glück, M. m. W. 1913. S. 57.
Bruhns, Dermatol. W. 1924. 1924. H. 33.
Düll, Ztschr. f. Tbc. 1924. H. 2.
Faber, Knud, The Lancet Vol. 209. M. 5313.
Feldt, D. m. W. 1926. Nr. 7.
Derselbe, ebenda, 1913. S. 549.
Derselbe, ebenda, 1924. S. 873.
Derselbe, M. m. W. 1920. Nr. 52.
Derselbe, Berl. klin. W. 1917. S. 1111.
Derselbe, ebenda 1918. Nr. 10.
Derselbe, Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1924. H. 5.
Derselbe, Therap. Monatsschr. 1918. S. 241.
Derselbe, Fortschr. d. Ther. 1925. Nr. 3/4.
Ferran, Rev. d. Lig. y. de tub. 1925. Nr. 202.
Friedemann, Kwasniewski, Deicher, D. m. W. 1926. Nr. 4.
Galewski, Dermat. W. 1924. H. 42.
Geinitz u. Unger-Laißle, D. m. W. 1917. S. 526.
Geszti, Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1920. H. 3/4.
Hauck, M. m. W. 1913. S. 1824.
Helms, Ugekluft f. laegour. Jahrg. 85. Nr. 8.
Derselbe, D. m. W. 1925. Nr. 29.
Henius, D. m. W. 1926. Nr. 4.
Derselbe, ebenda 1925. Nr. 14.
Derselbe, ebenda, 1925. Nr. 42.
Heßberg, Ztschr. f. Augenhlkd. Bd. 40. H. 6.
Heubner, Klin. W. 1925. Nr. 20.
Derselbe, M. m. W. 1912. S. 357.
Derselbe, D. m. W. 1913. Nr. 12.
Derselbe, Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1924. H. 1/2. Bd. 59.
Jindra, Brum Casop. lik. ceskyck. 1924. H. 49.
Junker, M. m. W. 1913. S. 1376.
Keutzer, Ztschr. f. Tbc. 1921. H. 6.
Klemperer, Therapie d. Gegenwart. 1925. Nr. 1.
Derselbe, D. m. W. 1926. Nr. 5.
Koizumi, Wien. klin. W. 1924. H. 46.

Derselbe, Ztschr. f. Tbc. 1924. H. 2.
Kraus, Czerny, Fridemann, D. m. W. 1926. H. 4.
Krusins, D. m. W. 1925. S. 1821.
Leven, Klin. W. 1924. H. 51.
Levy, D. m. W. 1921.
Derselbe, ebenda 1922.
Maendl, Ztschr. f. Tbc. 1923. H. 1.
Martenstein, D. m. W. 1924. H. 3.
Meye, D. m. W. 1919. S. 957.
Michels, Therap. Halbmonatsschr. 1920. H. 24.
Möllgaard, Beih. z. Zeitschr. d. Tbc. 1925. Nr. 20.
Neufeld, D. m. W. 1926. H. 8.
Oertel, Dissertation Breslau 1921.
Opitz u. Kotzulla, D. m. W. 1926. H. 13.
Poindecker, Wien. klin. W. 1925. S. 360 u. 385.
Reuter, Ztschr. f. Tbc. 1919. H. 4.
Rickmann, M. m. W. 1924. S. 1609.
Rickmann, H., Ztschr. f. Tbc. 1920. H. 1.
Rickmann, L., ebenda 1921. H. 4.
Schellenberg, D. m. W. 1922. H. 15.
Derselbe, ebenda, 1926. S. 1116.
Schnaudigel, M. m. W. 1921, S. 575.
Schneider, Ztschr. f. Tbc. 1925. H. 2.
Derselbe, Med. Klin. 1924. H. 16.
Schwermann, Ztschr. f. Tbc. 1923. H. 2.
Secher, Beih. z. Ztschr. f. Tbc. 1925. Nr. 20.
Stuhl, D. m. W. 1924. Nr. 7.
Derselbe, ebenda, 1924. Nr. 37.
Derselbe, ebenda, 1924. Nr. 42.
Spieß u. Feldt, Berl. klin. W. 1915. S. 365.
Dieselben, D. m. W. 1914. H. 2.
Dieselben, Beitr. z. Klin. d. Tbc. 1914. S. 578.
Trautmann, ebenda 1925. H. 5.
Ulrichs, D. m. W. 1920. S. 14.
Ulrici, Klin. W. 1925. Nr. 19.
Derselbe, ebenda, 1926. Nr. 10.
Weyer, Beitr. z. Klin. d. Tub. 1922. H. 1.
Winkler, Ztschr. f. Tbc. 1921. H. 2.
Würtzen, Ref. üb. Hospitals tidende, Jahrg. 68. Nr. 20, 21, 22, 1925.
Zwerg, Ther. d. Gegenw. 1925. Nr. 8.

Mangan.

Landgraf, M. m. W. 1924. S. 1024.
Derselbe, D. m. W., 1925. S. 871.
Helms, ebenda, 1925. Nr. 29.

Vitamine.

Aron, Erg. d. ges. Med. 3/125.
Bieling, Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1924. Bd. 101/102.
Funk, Vitamine. 1922.
Gloyne u. Page, Ztschr. f. ges. Tbc. Forschg. 17/43. 1923.

Heymann, Klin. W. 1926. Nr. 2.
Hornemann, Ztschr. f. Kdhlkd. 1920. S. 235.
Kitasato, Ztschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 12/.
Langstein, Ztschr. f. Kdhlkd. 1913. 7.
Leichtentritt, Ztschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1924. H. 3/4.
Leichtentritt u. Zielaskowski, Jahrb. f. Kdhlkd. 98/310. 1922.
Dieselben, Biochem. Ztschr. 1922. 131.
Oeller, D. m. W. 1923. S. 1287.
Römer, Beitr. z. Klin. d. Tub. 17/22.
Sauerbruch — Hermannsdörfer—Gerson, M. m. W. 1926. Nr. 2/3.
Schilf, D. m. W. 1924. S. 102.
Thomas, Biochem. Ztschr. 1913. S. 456.
Wacker u. Beck, Berl. klin. W. 1921. S. 453.
Wagner u. Rapp, Ztschr. f. Kdhlkd. 1923. S. 127.
Weigert, Berl. klin. W. 1907. Nr. 38.

Lebenslauf

Ich, Eva Maria Gierich, preuß. Staatsangehörigkeit, bin am 3. September 1896 in Ratibor O.-S. als Tochter des verstorbenen Sanitätsrat Dr. Gierich und seiner Gemahlin Paula, geb. Schylla geboren. Von 1903—13 besuchte ich das Lyzeum der Ursulinen zu Ratibor; von 1913—17 das private Oberlyzeum gleichfalls in Ratibor. Nach bestandener Lehramtsprüfung bereitete ich mich auf das realgymnasiale Ergänzungsexamen vor, das ich 1919 in Breslau bestand. Im Anschluß daran begann ich 1919 das medizinische Studium in Breslau; bestand hier im S.-S. 1921 das Physikum und im Frühjahr 1924 das Staatsexamen. Während des praktischen Jahres war ich in der Universitäts-Nervenklinik, dem hygienischen Institut und der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau beschäftigt. Am 1. Juli 1925 erhielt ich meine Approbation und bin jetzt als Volontärärztin an der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau tätig.

Buchdruckerei Leopold Freund, Breslau, Herrenstr. 29-30